

第8号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	石飛 朋和
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>The relationship between NAFLD and the risk factors of cardiovascular disease (NAFLDと心血管疾患危険因子の関連性について)</p> <p>1)Efficacy of probucol for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia:An open-label pilot study. (NASHにおけるプロブコールの有効性について)</p> <p>2)Eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio as a possible link between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. (エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比からみたNAFLDと心血管疾患の関連)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 浅 野 知一郎 印</p> <p>審査委員 教 授 河 野 修 興</p> <p>審査委員 教 授 吉 栖 正 生</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>非アルコール脂肪性肝疾患(NAFLD)は、生活習慣病の消化器表現型として位置づけられるが、非アルコール性脂肪肝から肝硬変への進展や肝臓合併を惹起し得る非アルコール性脂肪肝炎(NASH)まで包括する広範な疾患概念である。食生活の欧米化に伴い本邦におけるNAFLDは増加傾向を認め、最新の大規模調査では有病率29.7%と報告されており、最も多い肝疾患と言える。本邦でも非B非C型肝炎が増加しており、NASH起因肝臓の増加によるものと考えられている。NAFLDの死因は心血管疾患、肝臓以外の悪性腫瘍、ついで肝硬変や肝臓癌などの肝臓疾患関連死である。NAFLDは65.7%と高率に脂質代謝異常を合併していると報告されており、また心血管イベントの合併率が高く独立したリスク因子とされている。一方、糖尿病、高血圧、肥満などの生活習慣病の合併が多く、NAFLDの進展にはインスリン抵抗性や酸化ストレスが関与している。</p> <p>本研究では、まず検討1として、脂質異常症を合併したNASHにおける脂質異常改善薬プロブコール治療の有効性について検討した。プロブコールは、強い抗酸化作用を有し脂肪に蓄積しやすい性質を持つため、脂肪肝での抗酸化作用が期待されるが、NASH治療における報告は少ない。脂質異常症を伴うNASH26症例(男性4例、年齢35～77歳)を対象に、12ヶ月間プロブコール500mg/日の投与を行い、治療前後における臨床検査所見・組織学的変化について検討した。トランスアミナーゼ、総コレステロール、尿中8-hydroxy-2-deoxyguanosine、HbA1c、HOMA-IR、フェリチン、7Sコラーゲン、ヒアル</p>			

ロン酸は有意に改善した。Fibroscanを用いた肝のElasticityは、 8.8 ± 6.8 から 6.6 ± 4.0 kPaに有意に改善した。組織所見では、NAFLD activity score (NAS)が 4.2 ± 1.4 から 3.4 ± 1.6 点へと有意に改善し、線維化stageが 1.6 ± 0.8 から 1.3 ± 1.1 へと改善傾向であった。NASHの肝組織像はNAS改善が61.1%、不変11.1%、増悪27.8%で、線維化改善が38.9%、不変44.4%、悪化16.7%であった。NASHの自然史では、線維化改善は21%、不変41%、悪化38%と報告されており、脂質異常症合併NASHに対するプロブコール治療は、脂質異常症の改善を介する動脈硬化性疾患予防のみならず、肝線維化進展予防においても有用であることが考えられた。

次に検討2として、エイコサペンタエン酸(EPA)/アラキドン酸(AA)比とNAFLDとの関連について検討した。EPAの摂取により心血管イベントが抑制されること、脂質異常症の治療においてHMG-CoA還元酵素阻害剤へ高純度EPAを追加投与することで心血管イベントを19%低下させること、EPA/AA比低値は動脈硬化性疾患のリスク因子の一つであることなどが知られている。本邦では脂質摂取が年々増加しているが、EPA摂取量は逆に減少している。特にNAFLDは、n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量が少ないことが報告されている。これまでにNAFLDとEPA/AA比との関連性、また各年齢層別で比較した報告はない。そこで既報の都市部健康者の年齢別EPA/AA比を参照し、組織学的に診断したNAFLD254症例(男性144例)を対象に、35歳未満、35歳から44歳、45歳から54歳、55歳から64歳、65歳以上で層別化し、EPA/AA比、臨床検査所見、組織学的所見について解析した。NAFLDのEPA/AA比は、都市部健康者と同様に年齢とともに上昇する。各年齢で都市部健康者のEPA/AA比と比較すると、44歳までは同等であったが、45歳以上は同年齢の都市部健康者に比しNAFLDの方が低かった。NAFLDは年齢の増加とともにBody Mass Index、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、肝脂肪化の有意な改善を示した。逆に空腹時血糖、HbA1c、線維化stageは年齢の増加とともに有意に悪化していた。NAFLDのEPA/AA比の平均値は0.32と低く、またEPA/AA比 ≥ 0.32 の群は0.32未満の群に比し、LDL/HDLコレステロール比が有意に低かった。NAFLDはEPA/AA比が低く心血管疾患の高危険群と考えられ、EPA/AA比を改善させる食事療法や薬物療法は心血管疾患予防に重要と考えられた。

これらのことより、EPA/AA比の変化は心血管疾患の危険予測因子や食事・薬物療法の効果評価マーカーとなり得る可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文はNAFLDには、従来の生活習慣病の管理・治療を行うとともに、プロブコール投与やEPA摂取を行うことで肝線維化抑制や心血管疾患の危険性を低下させる有意義な治療となることを証明した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。